



भारत का राजपत्र The Gazette of India

असाधारण
EXTRAORDINARY,

भाग II—खण्ड 3—उप-खण्ड (i)
PART II—Section 3—Sub-section (i)

प्राधिकार से प्रकाशित
PUBLISHED BY AUTHORITY

My

Duke

सं. 505]

नई दिल्ली, बुधवार, सितम्बर 21, 1988/भाद्र 30, 1910

No. 505]

NEW DELHI, WEDNESDAY, SEPTEMBER 21, 1988/BHADRA 30, 1910

इस भाग में निम्न पृष्ठ संख्या दी जाती है जिससे कि यह अलग संकलन के रूप में
रखा जा सके

Separate Paging is given to this Part in order that it may be filed as a
separate compilation

स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय

(स्वास्थ्य विभाग)

नई दिल्ली, 21 सितम्बर, 1988

अधिसूचना

सा. का. नि. 944(अ) :— औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम 1945 का और संशोधन करने के निम्न कतिपय नियमों का एक प्रारूप, औषधि और प्रसाधन सामग्री, अधिनियम, 1940 (1940 का 23) की धारा 12 और धारा 33 की अधीनस्थ भारत सरकार के स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय की अधिसूचना सं. सा. का. नि. 602 (अ) तारीख 26 जून, 1987 के अन्तर्गत, भारत के राजपत्र, असाधारण, भाग 2, खंड 3, उपखंड (i) तारीख 26 जून, 1987 में प्रकाशित किया गया था जिसमें उन व्यक्तियों से जिनके ऊपर प्रभावित होने की संभावना थी, उस तारीख से जिसको उस राजपत्र की प्रतियां जिसमें यह अधिसूचना अंतर्लिखित है, तीस दिन की अवधि के प्रवर्तन से पहले आक्षेप और सुझाव भेजे गये थे।

और उक्त राजपत्र 12 अगस्त, 1987 को जनता को उपलब्ध करा दिया गया था ;

और केन्द्रीय सरकार ने उक्त राजपत्र नियमों के संबंध में जनता से प्राप्त आक्षेपों और सुझावों पर विचार कर लिया है ;

अतः, अब, केन्द्रीय सरकार, औषधि और प्रसाधन सामग्री अधिनियम, 1940 (1940 का 23) की धारा 12 और 33 द्वारा प्रदत्त शक्तियों का प्रयोग करते हुए, औषधि तकनीकी सहायकार बोर्ड से परामर्श करके के पश्चात्, औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 का और संशोधन करने के लिए निम्नलिखित नियम बनाती है, अर्थात् :—

- (1) इन नियमों का संक्षिप्त नाम औषधि और प्रसाधन सामग्री (संशोधन) नियम, 1988 है।
- (2) ये राजपत्र में प्रकाशन की तारीख को प्रवृत्त होंगे।

और औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 (जिसे इनमें इनके पश्चात् उक्त नियम कहा गया है) में से नियम 30क, 69अ और 75अ का शेष किया जाएगा।

3. उक्त नियम के भाग X के पश्चात्, निम्नलिखित भाग भाग X-क अंतर्स्थापित किया जाएगा, अर्थात् :—

“भाग Xक—आक्षेपित परीक्षण या विपणन के लिए नई औषधि का आयात या विनिर्माण

(1)

122क. नई औषधि आयात करने की अनुज्ञा के लिए आवेदन :

(1) नियम 21 के खंड (ख) में परिभाषित अनुज्ञापन प्राधिकारी निम्नलिखित अनुज्ञा के अर्धीन और के अनुसार के सिवाय कोई नई औषधि आयात नहीं की जाएगी :

(2) नई औषधि का आयातकर्ता उस नियम (1) के अर्धीन अनुज्ञा के लिए आवेदन करते समय अनुसूची-म के परिशिष्ट-1 में दिए गए आंकड़े प्रस्तुत करेगा जिसमें उस अनुसूची-म में विनिर्दिष्ट मार्गदर्शन के अनुसार की गई स्थानीय लाक्षणिक परीक्षा के परिणामस्वरूप सम्मिलित होगी और उस अनुसूची के परिशिष्ट II में दिए गए वर्ण में ऐसी लाक्षणिक परीक्षा की रिपोर्ट प्रस्तुत करेगा ।

परन्तु स्थानीय लाक्षणिक परीक्षा के परिणाम प्रस्तुत करने की आवश्यकता नहीं होगी यदि औषधि ऐसी प्रकृति की है कि अनुज्ञापन अधिकारी अन्य देशों से उपलब्ध आंकड़ों के आधार पर लोकहित में बिना देश में लाक्षणिक परीक्षा के ऐसी अनुज्ञा देने का विनिश्चय कर सकता है ।

परन्तु यह और कि जन्तु विषाणुता, जनन अध्ययन, अपरूपजनता अध्ययन, प्रसवकालीन अध्ययन, उत्प्रेरकता और केसरजनन शीलता को अन्य देशों में अनेक वर्षों के लिए अनुमोदित और विपणित नई औषधियों की दशा में उपान्वित या शिथिल किया जा सकेगा, यदि उसका समाधान हो जाता है कि इन नियमों के अन्य उपबन्धों के अर्धीन रहते हुए, औषधि की सुरक्षा के संबंध में पर्याप्त प्रकाशित माध्य है ।

122ख. अनुसूची-ग और ग(1) के अर्धीन वर्गीकरण करने योग्य औषधियों में निम्न नई औषधि का विनिर्माण करने के अनुमोदन के लिए आवेदन :- (1) अनुसूची ग और ग(1) के अर्धीन वर्गीकरण करने योग्य औषधि से निम्न किसी नई औषधि का विनिर्माण तब तक नहीं किया जाएगा जब तक कि इसका अनुमोदन नियम 21 में परिभाषित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा नहीं कर दिया जाता है ।

(2) उपनियम (1) के अर्धीन नई औषधि का विनिर्माण उक्त उपनियम में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी के अनुमोदन के लिए आवेदन करने समय अनुसूची-म के परिशिष्ट I में दिए गए आंकड़े प्रस्तुत करेगा जिसमें अनुसूची म में विनिर्दिष्ट मार्गदर्शन के अनुसार देश में की गई लाक्षणिक परीक्षा के परिणाम सम्मिलित होंगे और उक्त अनुसूची के परिशिष्ट-II में दिए गए संबंध में ऐसी लाक्षणिक परीक्षा की रिपोर्ट प्रस्तुत करेगा ।

(3) उपनियम (1) के अर्धीन नई औषधि का विनिर्माण या योग निर्माण के अनुमोदन के लिए राज्य अनुज्ञापन प्राधिकारी के पास आवेदन करने समय आवेदक अपने आवेदन के साथ यह साक्ष्य प्रस्तुत करेगा कि जिस औषधि के विनिर्माण के लिए आवेदन किया गया है, वह नियम 21 में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा पूर्वतः अनुमोदित की जा चुकी है ।

परन्तु स्थानीय लाक्षणिक परीक्षा के परिणाम प्रस्तुत करने की आवश्यकता नहीं होगी यदि औषधि ऐसी प्रकृति की है कि अनुज्ञापन अधिकारी अन्य देशों से उपलब्ध आंकड़ों के आधार पर लोकहित में बिना देश में लाक्षणिक परीक्षा के ऐसी अनुज्ञा देने का विनिश्चय कर सकता है ।

परन्तु यह और कि जन्तु विषाणुता, जनन अध्ययन, अपरूपजनता अध्ययन, प्रसवकालीन अध्ययन, उत्प्रेरकता और केसरजनन शीलता को अन्य देशों में अनेक वर्षों के लिए अनुमोदित और विपणित नई औषधियों की दशा में उपान्वित या शिथिल किया जा सकेगा, यदि उसका समाधान हो जाता है कि इन नियमों के अन्य उपबन्धों के अर्धीन रहते हुए, औषधि की सुरक्षा के संबंध में पर्याप्त प्रकाशित माध्य है ।

122ग. अनुसूची ग और ग(1) के अर्धीन वर्गीकरण योग्य नई औषधि के विनिर्माण के अनुमोदन के लिए आवेदन : (1) अनुसूची-ग और ग(1) के अर्धीन वर्गीकरण योग्य किसी नई औषधि का विनिर्माण तब तक नहीं किया जाएगा जब तक कि उसका अनुमोदन नियम 210 में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा पहले ही नहीं कर दिया जाता है ;

(2) उपनियम (1) के अर्धीन नई औषधि का विनिर्माण उपनियम (1) में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी के अनुमोदन के लिए आवेदन करने समय अनुसूची-म के परिशिष्ट-1 में दिए गए आंकड़े प्रस्तुत करेगा जिसमें अनुसूची (म) के परिशिष्ट II में दिए गए रूप के अनुसार देश में की गई लाक्षणिक परीक्षा के परिणाम सम्मिलित होंगे ।

(3) उपनियम (1) के अर्धीन नई औषधि के विनिर्माण या योग निर्माण के अनुमोदन के लिए राज्य अनुज्ञापन प्राधिकारी के पास आवेदन करने समय आवेदक अपने आवेदन के साथ यह साक्ष्य प्रस्तुत करेगा कि जिस औषधि के विनिर्माण के लिए आवेदन किया गया है, वह नियम 21 में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा पूर्वतः अनुमोदित की जा चुकी है ;

परन्तु स्थानीय लाक्षणिक परीक्षा के परिणाम प्रस्तुत करने की आवश्यकता नहीं होगी यदि औषधि ऐसी प्रकृति की है कि अनुज्ञापन प्राधिकारी अन्य देशों से उपलब्ध आंकड़ों के आधार पर लोकहित में बिना देश में लाक्षणिक परीक्षा के ऐसी अनुज्ञा देने का विनिश्चय कर सकता है ।

परन्तु यह और कि जन्तु विषाणुता, जनन अध्ययन, अपरूपजनता अध्ययन, प्रसवकालीन अध्ययन, उत्प्रेरकता और केसरजनन शीलता को अन्य देशों में अनेक वर्षों के लिए अनुमोदित और विपणित नई औषधियों की दशा में उपान्वित या शिथिल किया जा सकेगा, यदि उसका समाधान हो जाता है कि इन नियमों के अन्य उपबन्धों के अर्धीन रहते हुए, औषधि की सुरक्षा के संबंध में पर्याप्त प्रकाशित माध्य है ।

122घ. औषधि निजय डोज मिश्रण के आयात या विनिर्माण की अनुज्ञा के लिए आवेदन : नियम 21 में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा अष्टिक औषधि के रूप में पूर्वतः अनुमोदित औषधियों के निजय डोज मिश्रण के आयात या विनिर्माण की अनुज्ञा के लिए आवेदन के साथ अनुसूची म के परिशिष्ट-VI में दी गई सूचनाएं और आंकड़े होंगे ।

122ङ नवीन औषधि की परिभाषा : इस भाग के प्रयोजन के लिए नई औषधि के निम्नलिखित अभिप्रेत है और इसमें निम्नलिखित सम्मिलित होंगे :

(क) जन्तु या पशु में बीमारियों के निवारण, निदान या उपचार के लिए उपयोग में आए गए प्रयुक्त या निर्मित डोजेज के रूप में रासायनिक, जैविक या जैवप्रोद्योगिक मूल के नए पदार्थ; जिनका स्थानीय लाक्षणिक परीक्षण के दौरान के सिवाय देश में किसी महत्वपूर्ण विस्तार तक उपयोग नहीं किया गया है; और जिनको स्थानीय लाक्षणिक परीक्षण के सिवाय देश में पंजीकृत दावों के लिए प्रकाश और सुरक्षित रूप में मान्यता प्रदान नहीं की गई है ।

(ख) ऐसी औषधि, जो उपनियम दावों के लिए नियम 21 में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा अनुमोदित की गई है, जिसको अब उपान्वित या नए दावों के साथ अर्धीन; उपदर्शी डोजेज, डोजेज फार्म में (जिसके अंतर्गत जारी किए हुए डोजेज फार्म को है) और प्रयोग में लाने का स्वतः ही है, विपणित करने का प्रस्ताव है ।

(ग) दो या अधिक औषधियों का कोई निजय डोज संयोजन, जिसका उपनियम दावों के लिए अना उक्त रूप में पंजीकृत अनुमोदित

किया गया है, जिनका ध्येय पहली बार किसी विज्ञान प्रयोगशाला में संयोजित किए जाने का प्रस्ताव है, या यदि किसी वस्तु में विपणित संयोजन में अवयवों के अन्तर्गत को कठिनता द्वारा जैसे उपकरण, होमोज, होमोज फार्म (जिनके अंगण जारो हिए, या होमोज फार्म भी है) और प्रयोग में लान के रूप में है, परिवर्तित करने का प्रस्ताव है। [परिशिष्ट II में अनुसूची में को सब (ख) और (ग) देखें]

स्पष्टीकरण : इस नियम के प्रयोजन के लिए --

(i) सभी टीका प्रत्य (वेक्सीन) नई औषधि होगी जब तक कि नियम 21 के अधीन उन्हें अनुज्ञापन प्राप्त करने के लिए प्रस्तावित न कर दिया हो ;

(ii) कोई नई औषधि, इसके प्रथम अनुवादन से या इसके भारतीय फार्मकेपिया में शामिल किए जाने की लागू से बार बार को अधि के लिए इनमें से जो भी पूर्वज हो, नई औषधि के रूप में मानी जाती रहेगी।

4. उक्त नियमों को अनुसूची में के पत्रों में निम्नलिखित रूप में अन्तः स्थापित की जाएगी, अर्थात् :-

अनुसूची-मै

नई औषधि आयात और विनिर्माण के संबंध में लाक्षणिक परीक्षण, अपेक्षाएं और मार्गदर्शन

1. लाक्षणिक परीक्षा

1.1. परीक्षा की प्रकृति : नई औषधि को विनिर्माण के लिए अनुमोदित करने से पूर्व देश में की जाने वाली लाक्षणिक परीक्षा अन्य देशों में औषधि की परिस्थिति पर निर्भर करती है। यदि औषधि पूर्वजः अनुमोदित/विनिर्माण है तो प्रायः परिशिष्ट 1 की मद 7 के अधीन यथापेक्षित प्रावस्था III की परीक्षा की आवश्यकता है। यदि औषधि अनुमोदित/विनिर्माण नहीं है तो सामान्यतः परीक्षा दूसरे देशों में परीक्षा की प्रावस्था से एक प्रावस्था पहले आरम्भ करने की अनुज्ञा दी जाती है।

अन्य देशों में खोज किए गए औषधि पदार्थ के लिए भारत के प्रावस्था-I परीक्षा आरम्भ करने की प्रायः तब तक अनुज्ञा नहीं दी जाती जब तक उक्त परिशिष्ट की मद 5 के अधीन यथापेक्षित प्रावस्था 1 डाटा अन्य देशों से उपलब्ध नहीं हो जाते हैं। फिर भी अन्य देशों में प्रावस्था I डाटा के अभाव में भी ऐसी परीक्षा अनुज्ञा की जा सकती है यदि औषधि अंतर की स्वास्थ्य समस्याओं के लिए विशेष रूप से सुसंगत है।

भारत में खोज किए गए औषधि पदार्थ के लिए परीक्षा प्रावस्था 1 से हो जैसा उक्त परिशिष्ट की मद 5 के अधीन अपेक्षित है प्रावस्था III तक जैसा कि उक्त परिशिष्ट की मद 7 के अधीन अपेक्षित है, भारत में हो करना अपेक्षित है। इन परीक्षाओं को आरम्भ करने की अनुज्ञा, पूर्वजों प्रावस्थाओं से प्राप्त होने वाले डाटा पर विचार करने हुए, मार्गदर्शनः कई प्रक्रमों में की जाती है।

1.2. परीक्षा के लिए अनुज्ञा : नई औषधि की लाक्षणिक परीक्षा आरम्भ करने की अनुज्ञा नियमों के अधीन औषधि आयात करने या विनिर्माण करने के लिए परीक्षण अनुज्ञप्ति (टी ए एल) प्रत्य 12 में आवेदन करते प्राप्त की जा सकती है। किए जाने वाली लाक्षणिक परीक्षा को अनेक प्रावस्थाओं के लिए समुचित डाटा आवेदन के साथ परिशिष्ट 1 (मद 1-4) में किए गए रूप निदान के अनुसार लगा होना चाहिए।

इसके अतिरिक्त प्रस्तावित परीक्षा के लिए प्रोटोकॉल प्रयोग किए जाने वाले केम रिपोर्ट प्रत्य और अन्वेषकों तथा संस्थाओं के नाम भी अनुमोदन के लिए प्रस्तुत किए जाने चाहिए। नुते गए अन्वेषकों के पास समुचित अहंताएं और अनुभव होना चाहिए, और जैसी प्रस्तावित परीक्षा प्रोटोकॉल के लिए सुसंगत हों वैसी अन्वेषणात्मक सुविधाएं होनी चाहिए।

नई औषधि का लाक्षणिक परीक्षा के लिए अनुज्ञा प्रत्य 11 में पराजग अनुज्ञप्ति के साथ जारी की जाती है।

यह वास्तविक है कि लाक्षणिक परीक्षाओं के लिए प्रोत्साहनों का अनुवादना और अनुमोदन नदथा को नीति विषयक समिति द्वारा किया जाना चाहिए। चूंकि इस समय सभी संस्थाओं में ऐसी समितियां नहीं हैं अतः एक संस्था की नीति विषयक समिति द्वारा किसी प्रोत्साहना का दिया गया अनुमोदन किसी दूसरी संस्था में जिसकी अपेक्षा नीति विषयक समिति नहीं है, प्रोत्साहनों के प्रयोग के संबंध में लागू होगा। यदि अनेक संस्थाओं में से किसी में भी नीति विषयक समिति नहीं है तो अन्वेषक द्वारा प्रोत्साहनों का ग्रहण किया जाना और औषधि आयात (भारत) द्वारा या ऐसा करने के लिए उसके द्वारा प्राधिकृत अधिकारों द्वारा उसका अनुमोदन परीक्षा आरम्भ करने के लिए पर्याप्त होगा।

सभी नई औषधियों के लिए जिनकी निशुओं द्वारा प्रयोग में लाए जाने का संभावना है, बाल रोग आयु समूह में लाक्षणिक परीक्षा के लिए अनुज्ञा मार्गदर्शनः वयस्की की प्रावस्था III का अध्ययन द्वारा करने के पश्चात् जैसा उक्त परिशिष्ट की मद 7 के अधीन अपेक्षित है दी जाती है। किन्तु यदि औषधि निशुओं की बीमारियों में मुख्यतः मृत्युदाता है तो बाल रोग आयु समूह में परीक्षा पहले ही अनुज्ञा की जा सकती है।

1.3 प्रायोजक/अन्वेषक का उत्तरदायित्व : प्रायोजकों से अपेक्षा की जाती है कि वे नियम 21 के अधीन उपबन्ध के अनुसार अनुज्ञापन अधिकारी को प्रत्येक लाक्षणिक परीक्षा जैसे पाम्, पूर्ण की गई, और समाप्त परीक्षा के संबंध में वार्षिक प्राप्ति रिपोर्ट प्रस्तुत करें। यदि कोई परीक्षा समाप्त कर दी जाती है तो उसके लिए कारण दिए जाने चाहिए। परीक्षा के दौरान किसी असामान्य, अप्रत्याशित या संकीर्ण प्रति-कूल औषधि प्रतिक्रिया (ए डी आर) का पता चलने पर प्रायोजक द्वारा उसकी संसूचना नियम 21 के अधीन अनुज्ञापन अधिकारी और अन्य अन्वेषकों को तुरन्त दी जानी चाहिए।

सभी परीक्षाओं में प्रत्येक स्वयं सेवक राशियों से एक नुसित की गठ लिखित समिति विभिन्न प्रहलों में (परिशिष्ट 5 देखिए) प्राप्त करना अपेक्षित है जो रोगों/स्वयं सेवक और अन्य अन्वेषकों द्वारा अवश्य हस्ता-क्षरित होनी चाहिए।

2. रासायनिक और भौतिक सूचना : इस शीर्षक (परिशिष्ट 1, मद 2 देखिए) के अधीन अधिकतर डाटा विपणन अनुज्ञा के लिए आवेदन के साथ अपेक्षित है। जब आवेदन केवल लाक्षणिक परीक्षा के लिए हो तो प्रायः परिशिष्ट 1 की मद 2.1 से 2.3 के अन्तर्गत आने वाली सूचना पर्याप्त होगी।

3. अनु विषाक्तता :

3.1 नीत्र विषाक्तता : नीत्र विषाक्तता अध्ययन (परिशिष्ट 1, मद 4.2 देखिए) कम से कम दो स्वयंसेवक प्रायः भूषणों और चूहों पर किए जाते हैं। इसमें उन्हीं का उपयोग किया जाता है जो मानकों के लिए प्राणयित हैं। इसके अतिरिक्त औषधि का निश्चित आसमल सुनिश्चित करने के लिए कम से कम एक और भाग का प्रयोग किया जाना चाहिए। यह भाग औषधि की प्रवृत्ति पर निर्भर रहेगा। औषधि के आन्तरिक प्रयोग के पश्चात् 72 घंटे तक और मौखिक प्रयोग के पश्चात् 7 दिन तक मर्त्यना (मोर्टलिटी) का अनुलोका किया जाना चाहिए। जहाँ आवश्यक

हो, समुचित स्थूलवर्षा और सूक्ष्मदर्शीय बीजों के साथ मृत्तु के लक्षण बिन्दु और प्रकार की रिपोर्ट की जानी चाहिए एन डी 50 एस की रिपोर्ट प्रतिमानतः 95 प्रतिशत विश्वसनीय सीमा दी जानी चाहिए यदि एन डी 50 के आधार पर नहीं दिया जा सकता तो इसके कारण दिए जाने चाहिए।

3.2 दीर्घकालीन विषालुता : दीर्घकालीन विषालुता (परिशिष्ट 1 मब 4.3 देखिए) कम से कम दो मेसेलियन स्पीशीज में की जानी चाहिए जिनमें एक स्पोरीज प्रकृतक होनी चाहिए। अध्ययन की काला-वधि इस बात पर निर्भर होगी कि आवेदन विषणन की अनुश्रवा के लिए है या लाक्षणिक परीक्षा के लिए और दूसरी वृत्त में यह परीक्षा की प्रारम्भ पर निर्भर होगी (परिशिष्ट-III देखिए) यदि कोई स्पीशीज मानव तरह की औषधि का उपायचयन करने के लिए शास है तो उसे अधिमानतः दी जानी चाहिए।

दीर्घ अवधि विषालुता अध्ययनों में औषधि मानकों के लाक्षणिक उन्मोच के लिए आशयित मार्ग द्वारा प्रति सप्ताह सात दिन दी जानी चाहिए। इन अध्ययनों के लिए अपेक्षित जन्तुओं की संख्या अर्थात् निम्नतम संख्या जिन पर डाटा (आंकड़ा) उपलब्ध होता चाहिए, परिशिष्ट-4 में दर्शायी गई है।

ऐसे जन्तुओं के समूह की जिन्हें केवल अनुवात दिया गया हो, हमेशा सम्मिलित किया जाना चाहिए और तीन अन्य समूहों की औषधि की प्रेरणीकृत बीज दी जानी चाहिए; जिसमें उच्चतम बीज वर्षनीय विषालुता उत्पन्न करेगा; लघुतम बीज की वर्षनीय विषालुता धारित नहीं करनी चाहिए किन्तु उसे स्पोरीज की संवेधिता का ध्यान रखते हुए मानव के लिए आशयित चिकित्सीय बीज या उसके अपवर्त्य जैसे 2.5 के तुल्य होना चाहिए। मध्यवर्ती बीज कुछ लक्षण कारित करेगा किन्तु धीरे विषालुता या मृत्तु कारित नहीं करेगा और इसे दोनों बीजों के बीच लघुगणकीय रूप से रखा जाएगा।

दीर्घकालीन विषालुता अध्ययनों में मानीटर और अभिलिखित किए जाने वाले परिवर्तियों के अन्तर्गत आचरण संश्लेषी, शरीर क्रिया संश्लेषी, जीवपरायणिक और सूक्ष्मदर्शीय प्रेक्षण सम्मिलित होंगे।

3.3 जनन अध्ययन : जनन अध्ययन (परिशिष्ट 1 मब 4.4) करना केवल तब आवश्यक होगा जब नई औषधि का अध्ययन और प्रयोग ऐसी प्रायु वाला महिलाओं पर किए जाने का प्रस्ताव हो जो संतान को जन्म दे सके। साधारणतः दो स्पोरीज का प्रयोग किया जाना चाहिए जिनमें से एक यदि संभव हो, प्रकृतक होनी चाहिए।

(क) प्रजनन यज्ञित अध्ययन : औषधि नर और मादा दोनों को दी जानी चाहिए और उसे संगम से काफी दिन से पहले आरम्भ किया जाना चाहिए। मादा में संगम के पश्चात् औषधि प्रयोग जारी रखना चाहिए तथा गर्भवती मादाओं की चिकित्सा संपूर्ण गर्वधारण काल तक चलना चाहिए। उच्चतम बीज से जन्तुओं के सामान्य स्वास्थ्य या वृद्धि पर प्रभाव नहीं पड़ा चाहिए। अवधारण का मार्ग बही होना चाहिए जो मानव पर चिकित्सीय प्रयोग के लिए होता है। नियंत्रण समूह और उपचारित समूह समान आकार के होने चाहिए और इतना बड़ा होना चाहिए कि कम से कम 20 गर्भवर्तित जन्तु कुतकों के नियंत्रण समूह को और कम से कम 8 गर्भवर्तित जन्तु प्रकृतक नियंत्रण समूहों को दिए जाएं। प्रेक्षण के अन्तर्गत दोनों समूहों से प्राप्त मातक समूहों की पूरी परीक्षा प्राप्ती है, इसमें स्वतः गर्भपात भी, यदि कोई हो, सम्मिलित है।

(ख) अल्पजनन अध्ययन : अंगोत्पत्ति की संपूर्ण कालावधि तक औषधि तीन बीज स्तर का प्रयोग करते हुए दी जानी चाहिए। बीजों में से एक को न्यूनतम मातृक विषालुता कारित करनी चाहिए और एक

बीज मानवों में लाक्षणिक उपयोग या उसके गुणकों के लिए प्रस्तावित बीज होनी चाहिए। अवधारण का मार्ग बही होना चाहिए जो मानवों के लिए लाक्षणिक उपयोग के लिए होता है। प्रयोग किए गए प्रत्येक बीज के लिए नियंत्रण और उपचारित समूहों में प्रकृतकों की वृत्त में, कम से कम 20 गर्भवर्तित मादा होनी चाहिए। प्रेक्षण में शरीरोपण स्थलों की संख्या पुनः शोधन, यदि कोई हो, और गर्भों की संख्या उनके लिए, लिंग वजन और भ्रुरचनाएं यदि कोई हों, सम्मिलित हैं।

(ग) प्रसवकालीन अध्ययन : गर्भावस्था के अंतिम साढ़े तीन मास के दौरान और उसके पश्चात् स्तन्य स्रवण से अपस्तन्य तक औषधि दी जानी चाहिए। नियंत्रण समूह और प्रत्येक उपचारित समूह में कम से कम 12 गर्भवती मादा होनी चाहिए और ऐसा बीज जो कम गर्भवतन करें, सम्पूर्ण स्तन्यस्रवण से अपस्तन्य तक जारी रहना चाहिए। जन्तुओं को काटा जाना चाहिए तथा प्रेक्षण के अन्तर्गत स्थूलदर्शीय शवपरीक्षण और जहाँ आवश्यक हो, ऊतक विच्छेदित विज्ञान प्रदाने चाहिए।

3.4 स्थातिक विषालुता : ये अध्ययन (परिशिष्ट 1, मब 4.6 देखिए) तब अपेक्षित हैं जब नई औषधि का प्रयोग मानवों में सामाजिक रूप से किए जाने का प्रस्ताव हो। उपयुक्त स्पीशीज में जैसे गिनी पिग या माका में स्थानिक प्रभाव अवधारित करने के लिए समुचित स्थल पर औषधि दी जानी चाहिए। यदि औषधि का प्रेक्षण औषधि दी जाने के स्थान से किया जाता है तब समुचित कमबद्ध विषालुता अध्ययन अपेक्षित होगा।

3.5 उत्परिवर्तन उत्प्रेरकता और कैंसरजनन-शीलता : ये अध्ययन (परिशिष्ट 1, मब 4.6 देखिए) किए जाने तब अपेक्षित हैं जब औषधि या इसका चयापन किसी शास कैंसरजनन से संबंधित है या जब औषधि की प्रकृति और क्रिया ऐसी हो कि उसमें उत्परिवर्तन उत्प्रेरित/कैंसर जननशील क्षमता होने की सम्भावना हो। कैंसरजननशीलता अध्ययनों के लिए कम से कम दो स्पीशीज का प्रयोग किया जाना चाहिए। इन स्पीशीज में स्वतः प्रसूत प्रसूत के होने की उच्च प्रापसता नहीं होनी चाहिए तथा अधिमानतः इन्हें उसी रीति से जैसे मानव करता है औषधि को, चयापन करने के लिए शास होना चाहिए। कम से कम तीन बीज स्तर का प्रयोग किया जाना चाहिए; जिसमें उच्चतम बीज उपचारित मानव चिकित्सीय बीज या इसके अपवर्त्य अर्थात् 2.5 के तुल्य होनी चाहिए जिससे मध्यवर्ती बीज की अन्य दोनों बीजों के बीच लघुगणकीय रूप से रखा जा सकेगा। इसमें एक नियंत्रण समूह सदैव सम्मिलित रहना चाहिए। औषधि प्रति सप्ताह 7 दिन तक जीवन अवधि के अंश से तुलनीय जीवन अवधि के अंश पर जिसके ऊपर औषधि का चिकित्सीय रूप में उपयोग किया जाना संभाव्य है, दी जानी चाहिए। प्रेक्षण में शवपरीक्षा में प्रेषित स्थूलदर्शीय परिवर्तन और व्योराकृत ऊतक विच्छेदित विज्ञान सम्मिलित हैं।

4. जन्तु भेषजगुण विज्ञान : चिनिदिष्ट भेषजगुण विज्ञानी क्रियाएं (परिशिष्ट 1 मब 3.2 देखिए) ऐसी क्रियाएं हैं जिनमें मानवों के लिए चिकित्सीय शक्ति हो। इनका वर्णन प्रयोग किए गए जन्तु मासलों और स्पाशीज के अनुसार होना चाहिए। जब कभी संभव हो बीज अनुश्रवा संबंध और एन डी 50 दिया जाना चाहिए। प्रतिक्रिया के ढंग को स्पष्ट करने के लिए विशेष अध्ययनों का विवरण भी दिया जाना चाहिए।

सामान्य भेषजगुण विज्ञानी क्रिया (परिशिष्ट 1, मब 3.5 देखिए) अन्य प्राणों और पक्षियों विशेष रूप से हृदयवाहिका, यकृत और सामान्य मांड़ी प्रणाली पर प्रभाव डालती है।

भेषजबलगतिकी की डाटा प्लाजमा संकेक्षण पर औषधि के प्रभाव का पता लगाने में सहायता करते हैं और यह जहाँ तक उपलब्ध हो विप्रेषित की जायें।

5. मानव/लाक्षणिक भेषजगुण विज्ञान (प्रक्रम-1)

परीक्षा की वस्तुपरक प्रावस्था-I (परिशिष्ट 1, मध 5 देखिए), मानवों पर अधिकतम सहायक डोज भेषज विज्ञानी गतिक प्रभाव प्रतिकूल प्रतिक्रियाएँ, यदि कोई हों, साथ ही उनकी प्रकृति और तीव्रता तथा जहाँ तक संभव हो औषधि का भेषजबलगतिकी की आचरण अवधारित करने के लिए है। ये अध्ययन लाक्षणिक शरीर क्रियात्मक और जीव रासायनिक प्रेशनों का प्रयोग करते हुए स्वस्थ वयस्क मर जन्तुओं पर किए जाते हैं। प्रत्येक डोज का कम से कम दो जन्तुओं/व्यक्तियों के लिए प्रयोग किया जाना चाहिए।

प्रावस्था 1 परीक्षाएं प्रायः ऐसे अन्वेषकों द्वारा पूरी की जाती हैं जो प्राथमिक भेषजगुण विज्ञान में प्रशिक्षित हों और जिनके पास जन्तुओं/व्यक्तियों का गहन प्रेक्षण और मॉनिटर करने के लिए आवश्यक सुविधाएँ हों। ये एक या दो केन्द्रों पर की जा सकती हैं।

6. अन्वेषी परीक्षाएं (प्रावस्था II) : परीक्षा प्रावस्था II में (परिशिष्ट 1 मध 6 देखिए) रोगियों की सीमित संख्या का अध्ययन संभावित चिकित्सा प्रयोग तथा प्रभावी डोज रेंज का अवधारण करने के लिए और अतिरिक्त सुरक्षा और भेषज बलगतिकी का इससे सुसंयोजन करने के लिए सावधानीपूर्वक किया जाता है। साधारणतया प्रत्येक डोज स्तर पर 10-12 रोगियों का अध्ययन किया जाना चाहिए। ये अध्ययन प्रायः 3-4 केन्द्रों तक सीमित होते हैं और ऐसे चिकित्सकों द्वारा पूरे किए जाते हैं जिन्हें संबंधित चिकित्सीय क्षेत्र में विशेषज्ञता प्राप्त हो और जिनके पास प्रभावकारिता और सुरक्षा के लिए आवश्यक अन्वेषण पूरा करने के लिए पर्याप्त सुविधाएँ हों।

7. संयुक्त परीक्षाएं (प्रावस्था III) इन परीक्षाओं का प्रयोजन (परिशिष्ट 1, मध 7 देखिए) रोगियों की बड़ी संख्या में औषधि की प्रभावकारिता और सुरक्षा के बारे में साधारणतः मानक औषधि की तुलना में पर्याप्त साक्ष्य और/या समुचित कूट भेषज प्राप्त करना है। ये परीक्षाएं संबंधित चिकित्सीय क्षेत्रों में ऐसे चिकित्सकों द्वारा की जाएंगी जिनके पास प्रोटोकाल की समुचित सुविधाएँ हों, यदि औषधि या अनुमोदन/विपणन अन्य देशों में किया जा चुका है तो प्रावस्था III डाटा साधारणतः 3-4 केन्द्रों पर बटे हुए कम से कम 100 रोगियों के संबंध में प्राप्त किए जाने चाहिए जो भारतीय रोगियों में प्राथमिक रूप से औषधि की प्रभावकारिता और सुरक्षा के अनुरूप होंगे जब उनका उपयोग दावाकृत उत्पाद सिफारिश किए गए मोनोग्राफ के अनुसार किया गया हो।

यदि औषधि भारत में खोज की गई नई औषधि पदार्थ है और किसी अन्य देश में उसका विपणन नहीं किया गया है तो प्रावस्था-III डाटा 10-15 केन्द्रों पर बटे हुए कम से कम 500 रोगियों के संबंध में प्राप्त किए जाने चाहिए। इसके अतिरिक्त औषधि के लाक्षणिक प्रयोग के दौरान प्रेक्षित प्रतिकूल औषधि प्रक्रियाओं संबंधी डाटा 1000-2000 रोगियों से संग्रहीत किए जाने चाहिए। ऐसा डाटा ऐसे चिकित्सकों के माध्यम से संग्रहीत किया जा सकेगा जो सिफारिश की गई रूप से औषधि को देखने की और चिकित्सा प्राप्त रोगियों में औषधि की प्रभावकारिता और प्रतिकूल प्रतिक्रियाओं के संबंध में रिपोर्ट प्रस्तुत करने के लिए लिखित सहमति दे। ऐसी मॉनिटरिंग और औषधि की पूर्ति करने के लिए चिकित्सकों का भयन करने के लिए नियम 21 के अधीन अनुज्ञापन अधिकारी के अनुमोदन की आवश्यकता होगी।

8. विशेष अध्ययन : (क) इनके अंतर्गत ठोस मुख्य डोजेज फार्म पर अध्ययन, जैसे जीव उपलब्धता और अवशोषण अध्ययन भी हैं। इनका देश में

विनिर्दिष्ट सूत्रीकरण पर प्रस्तुत किया जाना अपेक्षित है (परिशिष्ट 1, मध 8.1 और 8.2 देखिए)

(ख) इसमें ऐसे अध्ययन सम्मिलित हैं जो औषधि के अतिरिक्त, पहलुओं जैसे अधिक आयु वाले रोगियों या बुक्रीय चूक वाले रोगियों पर, प्रयोग उसका द्वितीयक या आमसंज्ञिक प्रभाव, अस्थिरता, क्रियाएं आदि का अन्वेषण करता है (परिशिष्ट 1, मध 8.1 और 8.2 देखिए)

9. रिपोर्ट प्रस्तुत किया जाना (परिशिष्ट-II)

पूरे किए गए लाक्षणिक परीक्षणों की अन्वेषक द्वारा सम्यक् रूप से हस्ताक्षरित रिपोर्ट आवेदक द्वारा नियत समयवधि के भीतर प्रस्तुत की जाएगी। आवेदक को ऐसा तब भी करना चाहिए चाहे वह देश में औषधि के विपणन के लिए बहुत अधिक रुचि न रखता हो, जब तक कि ऐसा न करने के लिए उसके पास पर्याप्त कारण न हों।

10. अन्य देशों में विनियमकारी प्राप्ति : यह वर्णन करना महत्वपूर्ण है कि क्या किसी अन्य देश में औषधि के प्रयोग पर कोई निर्बंध लगाए गए हैं जैसे डोज सीमाएं, कुछ आयु समूहों का अपवर्जन, औषधि की प्रतिकूल प्रतिक्रियाओं के बारे में चेतावनियाँ आदि (परिशिष्ट 1 मध 9.2 देखिए)।

उसी प्रकार यदि किसी देश में औषधि को विशेष रूप से विनियमनकारी निदेश द्वारा वापस ले लिया जाता है तो इसकी सूचना कारणों के साथ उसकी भुसंगति, यदि कोई हों, बराबरी हुए भारत को दी जानी चाहिए। (परिशिष्ट 1, मध 9.1 (ब) देखिए)।

11. विपणन सूचना : चिकित्सक उत्पाद मोनोग्राफ में इस बात का पूर्ण आवश्यक विवरण होना चाहिए कि औषधि का प्रयोग किस प्रकार किया जाएगा ताकि उसका समुचित प्रयोग कर सके। इसमें वर्णन, क्रिया, लक्षण, डोज पूर्ववर्धनी, औषधि अंतः प्रक्रियाएं चेतावनी और प्रतिकूल प्रतिक्रियाएँ सम्मिलित होनी चाहिए।

रीज और कार्टन पाठ के इफ्ट उक्त नियमों के नियम 98 और 97 के उपबंधों का पालन करना चाहिए।

परिशिष्ट 1

नई औषधि के विपणन की अनुज्ञा के लिए आवेदन के साथ प्रस्तुत किए जाने का अपेक्षित डाटा।

- परिचय औषधि और उसके चिकित्सीय वर्ग का संक्षिप्त वर्णन।
- रासायनिक और भेषजिक सूचना।
 - रासायनिक नाम, बोट नाम या संख्या, यदि कोई हो, असाम्यक्तिक या आलोच्य नाम यदि कोई हो; असूचना, भौतिक रासायनिक गुण धर्म;
 - डोज फार्म और उसकी संरचना।
 - सक्रिय और मुख्य अवयव और डोज फार्म के विनिर्देश।
 - सक्रिय अवयव की पहचान के लिए परीक्षण और उसके सामापन की पद्धति।
 - सक्रिय अवयव के निर्माण की पद्धति की रूपरेखा।
 - स्थायित्व डाटा।
- जन्तु भेषजगुण विज्ञान
 - सारंश
 - विनिर्दिष्ट भेषजगुण विज्ञान की विधायें।
 - साधारण भेषजगुण वैज्ञानिक क्रियाएं।
 - भेषज बल गतिकी; अवशोषण, विचारण, वसापचय, शुद्धीकरण।

4. जन्तु विष विज्ञान (परिशिष्ट 4 और 5 देखिए)

4.1 सारांश

4.2 शीघ्र आविष्कृतता

4.3 दीर्घकालिक विधातुता

4.4 जनन अध्ययन

4.5 स्थानिक विषालुता

4.6 उत्पत्ति, उत्प्रेरकता और कैसरजनन शीलता ।

5. मानव/चिकित्सीय श्रेयजगुण विज्ञान (प्रक्रम-1) ।

5.1 सारांश

5.2 चिनिबिष्ट श्रेयजगुण वैज्ञानिक प्रभाव ।

5.3 साधारण श्रेयजगुण वैज्ञानिक प्रभाव ।

5.4 श्रेयजबलगतिकी, श्रवणोपपन्न, चित्रण व्यापक्य उत्सर्जन

6. श्रवणीय लाक्षणिक परीक्षाएं (प्रावस्था II) ।

6.1 सारांश

6.2 श्रवणोपपन्न क्रम से रिपोर्ट

7. संशुद्धिकारी लाक्षणिक परीक्षाएं (प्रावस्था III) ।

7.1 सारांश

7.2 श्रवणोपपन्न क्रम से रिपोर्ट

8. विशेष अध्ययन ।

8.1 सारांश

8.2 जीव उपलब्धता और विलयन अध्ययन

8.3 श्रवणोपपन्न क्रम से रिपोर्ट

9. अन्य देशों में विनियमनकारी प्राप्ति ।

9.1 ऐसे देश जहाँ—

(क) विपणन किया जाता है ।

(ख) अनुमोदित है ।

(ग) परीक्षाधीन है, प्रावस्था सहित ।

(घ) वापस ले लिया, यदि कोई हो, कारण सहित ।

9.2 ऐसे देशों में जहाँ विपणित/अनुमोदित हो, प्रयोग पर, यदि कोई हो, निर्बन्धन ।

9.3 मूल देश से सुची विषय प्रमाणपत्र ।

10. विपणन सूचनाएं

10.1 प्रस्तावित उत्पाद मोनोग्राफ ।

10.2 लेबलों और कार्टूनों के ड्राफ्ट ।

10.3 शुद्ध औषधि पदार्थ का पम्पना—परीक्षण प्रोटोकाल सहित ।

टिप्पण—1 सभी औषधियों के लिए सभी मर्च लागू नहीं हैं; स्पष्टीकरण के लिए अनुसूची "म" का मार्गदर्शन पाठ देखिए ।

2. लाक्षणिक परीक्षा के लिए आवेदन के साथ प्रस्तुत किए जाने के लिए अपेक्षित डाटा के लिए अनुसूची "म" भाग I का मार्गदर्शन पाठ देखिए तथा परिशिष्ट II और III भी देखिए ।

परिशिष्ट-II

लाक्षणिक परीक्षा रिपोर्ट प्रस्तुत करने का रूप विश्रान

—परीक्षा का शीर्षक ।

—अनुपेक्षक और संस्था का नाम ।

—परीक्षा के उद्देश्य ;

—अध्ययन की परिकल्पना : खुली, एकल श्रेय या द्वितीयक श्रेय, अनुसूचीय या सुवर्णीय समानान्तर समूह या जीवन विनियम ।

—रोगियों की संख्या, वयन और अपवर्जन की कसौटी क्या लिखित या सूचित सहमति अभिप्राय की गई ।

—किया गया उपचार; औषधि और डोज फार्म, होज विधान, उपचार के लिए रोगियों के मंडपारे की पद्धति, अनुपासन के स्थापन की, यदि कोई हो, पद्धति ।

—प्रभावकारिता और सुरक्षा के लिए उपचार के पहले, उपचार के दौरान और अन्त में किए गए प्रेक्षण, प्रयोग की गई पद्धति सहित ।

—परिणाम, अपवर्जन और छूट गया, यदि कोई हो, उसके कारण सहित, रोगियों का वर्णन, समूहों की आरंभिक सुलनीयता के साथ, जहाँ समुचित हो, प्रभावकारिता और सुरक्षा के संबंध में लाक्षणिक और प्रयोग-शास्त्र प्रेक्षण; प्रतिकूल औषधि प्रतिक्रियाएं ।

—परिणामों पर विचार विमर्श; उद्देश्य से सुसंगति, अन्य रिपोर्ट, डाटा । यदि कोई हो, के साथ परस्पर संबंध, आगे अध्ययन के लिए मार्गदर्शन, यदि आवश्यक हो ।

—सारांश और निष्कर्ष

परिशिष्ट III

नई औषधि की लाक्षणिक परीक्षा और विपणन के लिए जन्तु विधान

अपेक्षाएं

अवधारण का मार्ग	मानव अवधारण की अवधि	प्रावस्था	वोच	विधानता	अपेक्षाएं
1	2	3	4		
	एक दिन में	I—III	2 एस पी :	2 सप्ताह	
	एक डोज या अनेक डोज	एम पी			
बीधक या	दो सप्ताह तक	I : II	2 एस पी :	4 सप्ताह तक	
अतिर या					
अन्तः त्वक्					
		III मांस तक	2 एपीपी	3 मांस तक	

3 सप्ताह तक		I—II III	2 स्पीशीज 2 स्पीशीज :	4 सप्ताह तक 3 मास तक
		एम पी	2 स्पीशीज :	6 मास तक
3 मास से अधिक		I : II	2 स्पीशीज :	3 मास
		VI एम पी	2 स्पीशीज :	6 मास
अभिव्यक्त (सामान्य संवेदनाहारी)		I : III एम पी	4 स्पीशीज :	5 दिन तक (3 घण्टे/दैनिक)
एन्थोमोल	बुझाया गया या चिरकारी प्रयोग	I : III	1-2 स्पीशीज :	3 घण्टे/उच्छन्न
		III	1-2 स्पीशीज :	6 सप्ताह तक (2 उच्छन्न/दैनिक)
		एम पी	1-2 स्पीशीज :	24 सप्ताह (2 उच्छन्न दिन)
उत्पल	लघु अवधि या दीर्घ अवधारण	I : II	1 स्पीशीज दो सप्ताह प्रेक्षण	एकल उच्छन्न 24
त्वचीय	दीर्घकालिक प्रयोग	III एम पी	1 स्पीशीज की संख्या और अवधि, जो प्रयोग की अवधि की समानुपाती हो।	अवधारण
		I : II	क्षोभ परीक्षण, उत्पल	श्रेणीकृत
लाक्षणिक या कर्ण या नासा	एकल या बहु विधि अवधारण	III	1 स्पीशीज :	3 सप्ताह
		एम पी	1 स्पीशीज :	अवधारणों की संख्या और अवधि जो प्रयोग की अवधि का समानुपाती हो।
यौनि या मलाशय	एकल या बहु विधि अवधारण	I : II II एम पी	1 स्पीशीज अवधारणों की संख्या और अवधि जो प्रयोग की अवधि की समानुपाती हो।	

संक्षेपाक्षर

एस पी—स्पीशीज डब्लू के—डी—सप्ताह, दिन ए च—घंटा,

एम ओ—मास, एम पी—विषयगत अनुशा, इ एक्सी उच्छन्न

I, II, III—लाक्षणिक परीक्षाओं की प्रावस्थाएं (परिशिष्ट-III मव 5—8 देखिए)

टिप्पण 1. अन्य देशों से प्राप्त जन्तु विषाणुना डाटा स्वीकार्य है और भारत में उनके बुराए जाने की/अनुकूलि करने की आवश्यकता नहीं है।

2. नियत डोज संयोजनों के लिए अपेक्षाएं परिशिष्ट II में दी गई हैं।

परिशिष्ट IV

दीर्घकालिक विमायुता अध्ययन के लिए जन्तुओं की संख्या

2—6 सप्ताह

समूह	कृत्तक प्राणी (चूहे)		अकृत्तक प्राणी (कुत्ते)	
	नर	मादा	नर	मादा
नियंत्रण	6—10	6—10	2—3	2—3
सबु डोज	6—10	6—10	2—3	2—3
मध्य वर्ती डोज	6—10	6—10	2—3	2—3
उच्च डोज	6—10	6—10	2—3	2—3

7—26 सप्ताह

	कृत्तक प्राणी (चूहे)		अकृत्तक प्राणी (कुत्ते)	
	नर	मादा	नर	मादा
	15—30	15—30	4—6	4—6
	15—30	15—30	4—6	4—6
	15—30	15—30	4—6	4—6
	15—30	15—30	4—6	4—6

परिशिष्ट V

प्रावस्था I लाक्षणिक परीक्षा में भाग लेने के लिए रोगी का

सहमति प्रारूप

इस लाक्षणिक परीक्षा में _____ से प्राप्त स्वयं सेवकों/रोगियों में नहीं: _____ एजेंट के अध्ययन अस्तित्व है जो औषधि स्वयं सेवकों और रोगियों को दी जाएगी वह जन्तु विमायुता परीक्षणों और अन्य प्रयोगात्मक डाटा में सुरक्षित पाई गई है। स्वयं सेवकों/रोगियों से अपेक्षा की जाएगी कि यदि आवश्यक हुआ कि सभी खटीक परीक्षणों जैसे एक्सरे, ई. सी. जी., आदि अन्तराल से कराएँ। स्वयं सेवकों/रोगियों से मल और मूत्रा संग्रहीत करने की कहा जाएगा और अनेक अवसरों पर औषधि के प्रभावों या संकेतों का परीक्षण करने के लिए रक्त या किसी अन्य शारीरिक द्रव के निकालने की आवश्यकता हो सकती है। स्वयंसेवक/रोगी किसी प्रक्रम पर परीक्षा से निकल जाने के लिए स्वतंत्र होंगे।

प्राधिकृत करना

उपर्युक्त परियोजना सारांश की मैंने पढ़ लिया है/ गुझे उसके संबंध में बता दिया गया है और मैं स्पष्ट है परियोजना में भाग लेने की सहमत हूँ। मैं समझता हूँ कि इस अध्ययन में भाग लेने से मुझे फायदा हो भी सकता है और नहीं भी। इसका साधारण प्रयोजन, तात्त्विक फायदे, संभावित जोखिम और अनुविधाएँ मुझे समझातमय रूप से स्पष्ट कर दिए गए हैं। इस उपचार के लिए मैं अपनी सहमति देता हूँ।

स्वयंसेवक/रोगी का नाम

स्वयंसेवक/रोगी का हस्ताक्षर या अंगूठा छाप

मुख्य अन्वेषक के हस्ताक्षर

तारीख

लाक्षणिक परीक्षा प्रावस्था II और प्रावस्था III R/O में भाग लेने के लिए रोगी का सहमति प्रारूप

मैं _____ अपनी दृष्टि की स्वतंत्र भावित का प्रयोग करते हुए अपनी सहमति देता हूँ कि मैं _____ के उपचार के लिए नहीं औषधि, अर्थात् _____ की लाक्षणिक परीक्षा में मुझे सम्मिलित किया जाएगा। मैं समझता हूँ कि इस औषधि से मेरे इस रोग का उपचार हो सकेगा जिनसे मैं पीड़ित हूँ। मुझे समझातमय रूप से उपचारक चिकित्सक द्वारा लाक्षणिक परीक्षा के प्रयोजनों और औषधि उपचार की प्रकृति और अनुपरीक्षण कार्रवाई के बारे में जिनके अन्तर्गत मेरे शारीरिक कृत्यों को मॉनिटर करने और उसका संरक्षण करने के लिए, प्रयोगशाला अन्वेषण भी सम्मिलित है, जानकारी दे दी गई है।

मैं अपने इस अधिकारी के बारे में अवगत हूँ कि परीक्षा के दौरान बिना कोई कारण बताए परीक्षा से बाहर निकल सकता हूँ।

उपचारक चिकित्सक के हस्ताक्षर

तारीख

रोगी के हस्ताक्षर

तारीख

परिशिष्ट VI

नियत होज संयोजन (एफ डी सी) बार समूहों में आते हैं और इनकी डाटा संवर्धी अपेक्षाएं तदनुसार भिन्न-भिन्न हैं।

(क) एक डी सी के पहले समूह में ऐसे होज हैं जिनमें से सक्रिय अवयवों में एक या अधिक एक नई औषधि है। ऐसे एक डी सी की लाक्षणिक परीक्षाओं और विपणन अनुज्ञा दोनों के लिए उसी प्रकार माना जाता है जैसे किसी नई औषधि को मानते हैं।

[नियम 122क, मद (क) देखिए]

(ख) एक डी सी के दूसरे समूह में वे होज हैं जिनमें व्यष्टिक रूप से पूर्वतः अनुमोदित/विपणित सक्रिय अवयव पहली बार किसी विशिष्ट बाव के लिए संयोजित किए गए हैं और जहां अवयवों की महत्वपूर्ण भेषजिक गतिक अमप्रक्रियाएं संभाव्य हैं या भेषजिकमूलक प्रकृति की हैं। [नियम 122क, मद (ग) देखिए]

ऐसे एक डी सी की लाक्षणिक परीक्षाएं करने की अनुज्ञा के लिए व्यष्टिक अवयवों के संबंध में उपलब्ध भेषजगुण वैज्ञानिक, विष वैज्ञानिक और लाक्षणिक डाटा, उन्हें प्रस्तावित अनुपात में संयोजित करने के युक्तिसंगत आधार के साथ प्रस्तुत किया जाना चाहिए। इसके अतिरिक्त तीव्र विपायुता डाटा (एफ डी 50) और भेषजगुण विज्ञानी डाटा व्यष्टिक अवयवों और प्रस्तावित अनुपात पर उनके संयोजनों में प्रस्तुत किया जाना चाहिए, यदि एक डी सी की लाक्षणिक परीक्षाएं अन्य देशों में हुई हैं तो ऐसी परीक्षाओं की रिपोर्टें प्रस्तुत की जानी चाहिए। यदि एक डी सी का विशेष में विपणन किया जाता है तो अन्य देशों में उनकी विनियमनकारी प्रास्थिति का वर्णन किया जाना चाहिए। [परिशिष्ट II मद 9 देखिए]

विपणन अनुज्ञा के लिए भारत में नियम होज संयोजन (एफ डी सी) की लाक्षणिक परीक्षाओं की रिपोर्टें प्रस्तुत की जानी चाहिए बावों पर आधारित की गई परीक्षणों की प्रकृति और आंकड़ें पहले से उपलब्ध हैं।

(ग) एक डी सी के तीसरे समूह में ऐसे (एफ डी सी) आते हैं जो पूर्वतः विपणित बिस्सु उनमें सक्रिय अवयवों के अनुपात में परिवर्तन करने या नया चिकित्सायें दावा करने का प्रस्ताव है।

ऐसे एक डी सी के लिए लाक्षणिक परीक्षाओं के लिए अनुज्ञा अधिरोपन करने के लिए समुचित युक्तिसंगत आधार प्रस्तुत किया जाना चाहिए और विपणन अनुज्ञा प्राप्त करने के लिए परीक्षाओं की रिपोर्टें प्रस्तुत की जानी चाहिए। किए जाने वाले परीक्षणों की प्रकृति बावों पर आधारित होगी और आंकड़ें पहले से उपलब्ध हैं।

(घ) एक डी सी के चौथे समूह में वे (एफ डी सी) हैं जिनके व्यष्टिक सक्रिय अवयवों का विशिष्ट उद्देश्य में वर्षों व्यापक रूप से प्रयोग किया जाता रहा हो; उनका महत्वपूर्ण प्रयोग अधिकतर आवश्यक होता है और सुविधा तथा म्यायी स्वीकार्य होज फार्म से भिन्न किसी अन्य बावों को प्रस्ताव नहीं किया जाता है। और जहां अवयवों की महत्वपूर्ण भेषजिक गतिक या भेषजिकमूलक प्रकृति की अनुज्ञाएं संभाव्य नहीं हैं।

उत्त एक डी सी के लिए साधारणतः कोई अतिरिक्त जन्तु या मानव डाटा अपेक्षित नहीं होता है और यदि नियम होज संयोजन का स्वीकार्य युक्तिसंगत आधार है तो विपणन अनुज्ञा दी जा सकती है।

[म. एकम 11011/1/87/डी एम एस एण्ड पी एफ ए]

जे. वासुदेवन, संयुक्त सचिव

टिप्पण 1-5-1979 तक यथा संशोधित औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय (स्वास्थ्य विभाग) के उस प्रकाशन में अन्तर्विष्ट है जिसमें औषधि और प्रसाधन सामग्री अधिनियम, और नियम (पी डी जी एच एस 61) अन्तर्विष्ट हैं। सन्तुष्टान् भारत के राजपत्र भाग 2, खंड 3(1) में प्रकाशित निम्नलिखित अधिसूचनाओं द्वारा उक्त नियमों का संशोधन किया गया है, अर्थात् :-

1. सा. का. नि. 1241 तारीख 6-10-79
2. सा. का. नि. 1242, तारीख 6-10-79
3. सा. का. नि. 1243, तारीख 6-10-79
4. सा. का. नि. 1281, तारीख 12-10-79
5. सा. का. नि. 430, तारीख 19-4-80
6. सा. का. नि. 779, तारीख 26-7-80
7. सा. का. नि. 540(अ) तारीख 22-9-80
8. सा. का. नि. 680 (अ) तारीख 5-12-80
9. सा. का. नि. 681(अ) तारीख 5-12-80
10. सा. का. नि. 682(अ) तारीख 5-12-80
11. सा. का. नि. 27(अ) तारीख 17-1-81
12. सा. का. नि. 478(अ) तारीख 6-3-81
13. सा. का. नि. 62(अ) तारीख 15-2-82
14. सा. का. नि. 62(अ) तारीख 22-6-82

15. सा. का. नि. 510(प्र) तारीख 26-7-82
 16. सा. का. नि. 14(प्र) तारीख 7-1-83
 17. सा. का. नि. 318 (प्र) तारीख 1-5-84
 18. सा. का. नि. 331(प्र) तारीख 8-5-84
 19. सा. का. नि. 460(प्र) तारीख 20-6-84
 20. सा. का. नि. 487(प्र) तारीख 2-7-84
 21. सा. का. नि. 89(प्र) तारीख 16-2-85
 22. सा. का. नि. 788 तारीख 10-10-85
 23. सा. का. नि. 17(प्र) तारीख 7-1-86
 24. सा. का. नि. 1049(प्र) तारीख 29-8-86
 25. सा. का. नि. 1960(प्र) तारीख 30-9-86
 26. सा. का. नि. 1115(प्र) तारीख 30-9-95
 27. सा. का. नि. 71(प्र) तारीख 30-1-87
 28. सा. का. नि. 570(प्र) तारीख 12-6-87
 29. सा. का. नि. 626(प्र) तारीख 2-7-87
 30. सा. का. नि. 792(प्र) तारीख 17-9-87
 31. सा. का. नि. 371(प्र) तारीख 24-3-88
 32. सा. का. नि. 676(प्र) तारीख 2-6-88
 33. सा. का. नि. 677(प्र) तारीख 2-6-88
 34. सा. का. नि. 676(प्र) तारीख 2-6-88
 35. सा. का. नि. 681(प्र) तारीख 6-6-88
 36. सा. का. नि. 735(प्र) तारीख 24-6-88
 37. सा. का. नि. 813(प्र) तारीख 27-7-88
 38. सा. का. नि. 854(प्र) तारीख 12-8-88
- (गुडिपत्र)

MINISTRY OF HEALTH AND FAMILY WELFARE

(Department of Health)

New Delhi, the 21st September, 1988

NOTIFICATION

G.S.R. 944 (E).—Whereas a draft of certain rules further to amend the Drugs and Cosmetics Rules, 1945, was published, as required by sections 12 and 33 of the Drugs and Cosmetics Act, 1940 (23 of 1940), under the notification of the Government of India in the Ministry of Health and Family Welfare, No. GSR 602 (E), dated the 26th June, 1987, in the Gazette of India, Extraordinary, Part II, Section 3, Sub-section (i), dated the 26th June, 1987, inviting objections and suggestions from all persons likely to be effected thereby before the expiry of a period of thirty days from the date on which the copies of the Official Gazette containing the said notification were made available to the public;

And whereas the said Gazette was made available to the public on the 12th August, 1987;

And whereas the objections and suggestions received from the public on the said draft rules have been considered by the Central Government;

Now, therefore, in exercise of the powers conferred by sections 12 and 33 of the Drugs and Cosmetics Act, 1940 (23 of 1940), the Central Government, after consultation with the Drugs Technical Advisory Board, hereby makes the following rules further to amend the Drugs and Cosmetics Rules, 1945, namely :—

1. (1) These rules may be called the Drugs and Cosmetics (Eight Amendment) Rules, 1988.

(2) They shall come into force on the date of their publication in the Official Gazette.

2. In the Drugs and Cosmetics Rules, 1945 (hereinafter referred to as the said rules), rules 30A, 69B and 75B shall be omitted.

8. After Part X of the said rules, the following new Part XA shall be inserted, namely :—

“Part-XA-Import or manufacture of new drug for clinical trials or marketing.

122A. Application for permission to Import New Drug.

- (1) No new drug shall be imported except under and in accordance with the permission in writing of the licensing authority defined in clause (b) of rule 21,
- (2) The importer of a new drug when applying for permission under sub-rule (1), shall submit data as given in Appendix I to Schedule Y including the results of local clinical trials carried out in accordance with the guidelines specified in that Schedule and submit the report of such clinical trials in the format given in Appendix II to the said Schedule.

Provided that the requirement of submitting the results of local clinical trials may not be necessary if the drug is of such a nature that the licensing authority may, in public interest decide to grant such permission on the basis of data available from other countries.

Provided further that the submission of requirements relating to Animal Toxicology, Reproduction studies, Teratogenic studies, perinatal studies, Mutagenicity and Carcinogenicity may be modified or relaxed in case of new drugs approved and marketed for several years in other countries if he is satisfied that there is adequate published evidence regarding the safety of the drug, subject to the other provisions of these rules.

122B Application for approval to manufacture New Drug other than the Drugs classifiable under Schedules C and C(1) :

- (1) No new drug other than the drug classifiable under Schedules C and C(1) shall be manufactured unless it is approved by the licensing authority defined in rule 21 ;
- (2) The manufacturer of a new drug under sub-rule (1) when applying for approval to the licensing authority mentioned in the said sub-rule, shall submit data as given in Appendix I to Schedule Y including the results of clinical trials carried out in the country in accordance with the guidelines specified in Schedule Y and submit the report of such clinical trials in the format given in Appendix II to the said Schedule;
- (3) When applying for approval to manufacture of a new drug under sub-rule (1) or its preparations, to the State Licensing Authority, an applicant shall produce along with his application, evidence that the drug for the manufacture of which application is made has already been approved

ed by the licensing authority mentioned in rule 21 :

Provided that the requirement of submitting the result of local clinical trials may not be necessary if the drug is of such a nature that the licensing authority may, in public interest decide to grant such permission on the basis of data available from other countries :

Provided further that the submission of requirements relating to Animal Toxicology, Reproduction studies, Teratogenic studies, Perinatal studies, Mutagenicity and Carcinogenicity may be modified or relaxed in case of new drugs approved and marketed for several years in other countries if he is satisfied that there is adequate published evidence regarding the safety of the drug, subject to the other provisions of these rules.

122C. Application for approval to manufacture new drug classifiable under Schedules C and C(1)

- (1) No new drug classifiable under Schedule C and C(L) shall be manufactured unless it is previously approved by the licensing authority mentioned in rule 21 :
- (2) A manufacturer of a new drug under sub-rule (1) when applying for approval to the licensing authority mentioned in sub-rule (1) shall submit data as given in Appendix I to Schedule Y including the results of clinical trials carried out in country as per format given in Appendix II to Schedule Y :
- (3) While applying for approval to manufacture a new drug under sub-rule (1) or its preparations to the State Licensing Authority an applicant shall produce along with his application evidence that the drug for the manufacture of which application is made, has already been approved by the licensing authority mentioned in rule 21 :

Provided that the requirement of submitting the results of local clinical trials may not be necessary if the drug is of such a nature that the licensing authority may, in public interest decide to grant such permission on the basis of data available from other countries :

Provided further that the submission of requirements relating to Animal Toxicology, Reproduction studies, Teratogenic studies, Perinatal studies, Mutagenicity and Carcinogenicity may be modified or relaxed in case of new drug approved and marketed for several years in other countries if he is satisfied that there is adequate published evidence regarding

the safety of the drug, subject to the other provisions of these rules :

122D. Application for permission to import or manufacture fixed dose combination of drug :

Application for permission to import or manufacture fixed dose combinations of drugs already approved as individual drugs, by the licensing authority mentioned in rule 21, shall accompany information and data as given in Appendix VI of Schedule Y.

122E. Definition of new drug :

For the purpose of this part, new drug shall mean and include :—

- (a) A new substance of chemical, biological or biotechnological origin; in bulk or prepared dosage form; used for prevention, diagnosis, or treatment of disease in man or animal; which, except during local clinical trials, has not been used in the country to any significant extent; and which, except during local clinical trials, has not been recognized in the country as effective and safe for the proposed claims.
- (b) A drug already approved by the licensing authority mentioned in rule 21 for certain claims, which is now proposed to be marketed with modified or new claims, namely, indications, dosage, dosage form (including sustained release dosage form) and route of administration.
- (c) A fixed dose combination of two or more drugs, individually approved earlier for certain claims, which are now proposed to be combined for the first time in a fixed ratio, or if the ratio of ingredients in an already marketed combination is proposed to be changed, with certain claims, viz. indications, dosage, dosage form (including sustained release dosage form) and route of administration. (See item (b) and (c) of Appendix IV to Schedule Y).

Explanation :—For the purpose of this rule —

- (i) all vaccines shall be new drugs unless certified otherwise by the licensing authority under rule 21;
- (ii) a new drug shall continue to be considered as new drug for a period of four years from the date of its first approval or its inclusion in the Indian Pharmacopoeia whichever is earlier.

4. After Schedule X of the said rules, the following Schedule shall be inserted, namely :—

"SCHEDULE—Y

REQUIREMENT AND GUIDELINES ON CLINICAL TRIALS FOR IMPORT AND MANUFACTURE OF NEW DRUG

1. Clinical Trials

1.1. Nature of trials :—The clinical trials required to be carried out in the country before a new drug

is approved for marketing depend on the status of the drug in other countries. If the drug is already approved/marketed, phase III trials as required under item 7 of Appendix I usually are required. If the drug is not approved/marketed, trials are generally allowed to be initiated at one phase earlier to the phase of trials in other countries.

For new drug substances discovered in other countries phase I trials are not usually allowed to be initiated in India unless phase I data as required under item 5 of the said Appendix from other countries are available. However, such trials may be permitted even in the absence of phase I data from other countries if the drug is of special relevance to the health problem of India.

For new drug substances discovered in India, clinical trials are required to be carried out in India right from phase I as required under item 5 of the said Appendix through phase III as required under item 7 of the said Appendix. permission to carry out these trials is generally given in stages, considering the data emerging from earlier phase.

1.2 Permission for trials :—Permission to initiate clinical trials with a new drug may be obtained by applying in Form 12 for a test licence (TL) to import or manufacture the drug under the Rules. Data appropriate for the various phases of clinical trials to be carried out should accompany the application as per format given in Appendix I (item 1-4). In addition, the protocol for proposed trials, case report forms to be used, and the names of investigators and institutions should also be submitted for approval. The investigators selected should possess appropriate qualifications and experience and should have such investigational facilities as are germane to the proposed trials protocol.

Permission to carry out clinical trials with a new drug is issued along with a test licence in Form 11.

It is desirable that protocols for clinical trials be reviewed and approved by the institution's ethical committee. Since such committees at present do not exist in all institutions the approval granted to a protocol by the ethical committee of one institution will be applicable to the use of that protocol in other institution which do not have an ethical committee. In case none of the trial centres/institutions has an ethical committee the acceptance of the protocol by the investigator and its approval by the Drugs Controller (India) or any officer as authorised by him to do so will be adequate to initiate the trials.

For new drugs having potential for use in children, permission for clinical trials in the paediatric age group is normally given after phase III trials as required under item 7 of the said Appendix in adults are completed. However, if the drug is of value primarily in a disease of children, early trials in the paediatric age group may be allowed.

1.3 Responsibilities of Sponsor/Investigator :—Sponsors are required to submit to the licensing authority as given under rule 21 an annual status report on each clinical trials, namely, ongoing, completed, or terminated. In case a trial is terminated, reason for this should be stated. Any unusual, unexpected, or serious adverse drug reaction (ADR) detected during a trial should be promptly communicated by the sponsor to the licensing authority under rule 21 and the other investigators.

In all trials an informed, written consent required to be obtained from each volunteer/patient in the prescribed Form (See Appendix V) which must be signed by the patient/volunteer and the chief investigator.

2. Chemical and pharmaceutical information.

Most of the data under this heading (see Appendix I, item 2) are required with the application for marketing permission. When the application is for clinical trials only, information covered in item 2.1 to 2.3 of Appendix I will usually suffice.

3. Animal Toxicology.

3.1 Acute Toxicology :—Acute toxicity studies (See Appendix I item 4.2) should be carried out in at least two species usually mice and rats using the same route as intended for humans. In addition, at least one more route should be used to ensure systemic absorption of the drug; this route may depend on the nature of the drug. Mortality should be looked for upto 72 hours after parenteral administration and upto 7 days after oral administration. Symptoms, signs and mode of death should be reported, with appropriate macroscopic and microscopic findings where necessary. LD 50s should be reported preferably with 95 percent confidence limits, if LD 50s cannot be determined, reasons for this should be stated.

3.2 Long term toxicity :—Long term toxicity (see Appendix I, item 4.3) should be carried out in at least two mammalian species, of which one should be a non-rodent. The duration of study will depend on whether the application is for marketing permission or for clinical trial, and in the latter case, on the phase of trials (see Appendix III). If a species is known to metabolize the drug in the same way as humans, it should be preferred.

In long term toxicity studies the drug should be administered 7 days a week by the route intended for clinical use in humans. The number of animals required for these studies, i.e. the minimum number on which data should be available, is shown in Appendix IV.

A control group of animals given the vehicle alone should always be included, and three other groups should be given graded doses of the drug; the highest dose should produce observable toxicity, the lowest dose should not cause observable toxicity, but should be comparable to the intended therapeutic dose in humans or a multiple of it,

e.g. 2.5 to make allowance for the sensitivity of the species; the intermediate dose should cause some symptoms, but not gross toxicity or death, and may be placed logarithmically between the other two doses.

The variables to be monitored and recorded in long-term toxicity studies should include behavioural, physiological, biochemical, and microscopic observations.

3.3 Reproduction studies :—Reproduction studies (see Appendix I, item 4.4) need to be carried out only if the new drug is proposed to be studied or used in women of child bearing age. Two species should generally be used, one of them being a non rodent if possible.

- (a) **Fertility studies :—**The drug should be administered to both males and females, beginning a sufficient number of days before mating. In females the medication should be continued after mating and the pregnant one should be treated throughout pregnancy. The highest dose used should not affect general health or growth of the animals. The route of administration should be the same as for therapeutic use in humans. The control and the treated group should be of similar size and large enough to give at least 20 pregnant animals in the control group of rodents and at least 8 pregnant animals in the control group of non-rodents. Observations should include total examination of the litters from both the groups, including spontaneous abortions, if any.
- (b) **Teratogenicity studies :—**The drugs should be administered throughout the period of organogenesis, using three dose levels. One of the doses should cause minimum maternal toxicity and one should be the proposed dose for clinical use in humans or a multiple of it. The route of administration should be the same as for human therapeutic use. The control and the treated groups should consist of at least 20 pregnant females in case of non-rodents, on each dose used. Observations should include the number of implantation sites; resorptions if any; and the number of foetuses with their sexes, weights and malformations, if any.
- (c) **Perinatal studies :—**The drug should be administered throughout the last third of pregnancy and then through lactation to weaning. The control of each treated group should have at least 12 pregnant females and the dose which causes low foetal loss should be continued throughout lactation weaning. Animals should be sacrificed and observations should include macroscopic, autopsy and where necessary, histopathology.

3.4 Local toxicity :—These studies (see Appendix I, item 4.5) are required when the new drug is proposed to be used topically in humans. The drug should be applied to an appropriate site to determine local effects in a suitable species such as guinea-pigs or rabbits, if the drug is absorbed from the site of applications, appropriate systemic toxicity studies will be required.

3.5 Mutagenicity and Carcinogenicity :—These studies (see Appendix I, item 4.6) are required to be carried out if the drug or its metabolite is related to a known carcinogen or when the nature and action of the drug is such as to suggest a mutagenic/carcinogenic potential. For carcinogenicity studies, at least two species should be used. These species should not have a high incidence of spontaneous tumors and should preferably be known to metabolize the drug in the same manner as humans. At least three dose levels should be used; the highest dose should be sublethal but cause observable toxicity; the lowest dose should be comparable to the intended human therapeutic dose or a multiple of it, e.g. 2.5×; to make intermediate dose to be placed logarithmically between the other two doses. A control group should always be included. The drug should be administered 7 days a week or a fraction of the life span comparable to the fraction of human life span over which the drug is likely to be used therapeutically. Observations should include macroscopic changes observed at autopsy and detailed histopathology.

4. Animal pharmacology.

Specific pharmacological actions (see Appendix I, item 3.2) are those with therapeutic-potential for humans. These should be described according to the animal models and species used. Wherever possible, dose-response relationships and ED 50s should be given. Special studies to elucidate mode of action may also be described.

General pharmacological action (see Appendix I, item 3.3) are effects on other organs and systems, especially cardiovascular, respiratory and central nervous systems.

Pharmacokinetic data help relate drug effect to plasma concentration and should be given to the extent available.

5. Human/Clinical Pharmacology (Phase I).

The objective of phase I of trials (see Appendix I, item 5) is to determine the maximum tolerated dose in humans; pharmacodynamic effects; adverse reactions, if any, with their nature and intensity; and pharmacokinetic behaviour of the drug as far as possible. These studies are carried out in healthy adult males, using clinical, physiological and biochemical observations. At least 2 subjects should be used on each dose.

Phase I trials are usually carried out by investigators trained in clinical pharmacology and having the necessary facilities to closely observe

and monitor the subjects. These may be carried out at one or two centres.

6. Exploratory trials (Phase II).

In phase II trial (see Appendix I, item 6) a limited number of patients are studied carefully to determine possible therapeutic uses, effective dose range and further evaluation of safety and pharmacokinetics. Normally 10-12 patients should be studied at each dose level. These studies are usually limited to 3-4 centres and are carried out by clinicians specialized in the concerned therapeutic areas and having adequate facilities to perform the necessary investigations for efficacy and safety.

7. Confirmatory trials (Phase III).

The purpose of these trials (see Appendix I, item 7) is to obtain sufficient evidence about the efficacy and safety of the drug in a larger number of patients, generally in comparison with a standard drug and or a placebo as appropriate. These trials may be carried out by clinicians in the concerned therapeutic areas, having facilities appropriate to the protocol. If the drug is already approved/marketed in other countries, phase III data should generally be obtained on at least 100 patients distributed over 3-4 centres primarily to confirm the efficacy and safety of the drug in Indian patients when used as recommended in the product monograph for the claims made.

If the drug is a new drug substance discovered in India, and not marketed in any other country, phase III data should be obtained on at least 500 patients distributed over 10-15 centres. In addition, data on adverse drug reactions observed during clinical use of the drug should be collected in 1000-2000 patients; such data may be collected through clinicians who give written consent to use the drug as recommended and to provide a report on its efficacy and adverse drug reactions in the treated patients. The selection of clinicians for such monitoring and supply of drug to them will need approval of the licensing authority under rule 21.

8. Special studies.

(A) These include studies on solid oral dosage forms, such as, bioavailability and dissolution studies. These are required to be submitted on the formulations manufactured in the country. (See Appendix I, items 8.1 and 8.2).

(B) These include studies to explore additional aspects of the drug, e.g. use in elderly patients or patients with renal failure, secondary or ancillary effects, interactions, etc. (See Appendix I, items 8.1 and 8.2).

9. Submission of Reports (Appendix II).

The reports of completed clinical trials shall be submitted by the applicant duly signed by the investigator within a stipulated period of time. The

applicant should do so even if he is no longer interested to market the drug in the country unless there are sufficient reasons for not doing so.

10. Regulatory status in other countries.

It is important to state if any restrictions have been placed on the use of the drug in any other country, e.g. dosage limits, exclusion of certain age groups, warnings about adverse drug reaction, etc. (See Appendix I, item 9.2).

Likewise, if the drug has been withdrawn from any country specially by a regulatory directive, such information should be furnished along with reasons and their relevance, if any, to India [See Appendix I, item 9.1 (d)].

11. Marketing information.

The product monograph should comprise the full prescribing information necessary to enable a physician to use the drug properly. It should include description, actions, indications, dosage precaution, drug interactions, warnings and adverse reactions.

The drafts of label and carton texts should comply with provisions of rules 96 and 97 of the said rules.

APPENDIX I

Data required to be submitted with application for permission to market a New Drug

1. INTRODUCTION

A brief description of the drug and the therapeutic class to which it belongs.

2. CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL INFORMATION

2.1 Chemical name; code name or number, if any; non-proprietary or generic name, if any; structure; physiochemical proportion.

2.2 Dosage form and its composition.

2.3 Specifications of active and inactive ingredients.

2.4 Tests for identification of the active ingredient and method of its assay.

2.5 Outline of the method of manufacture of the active ingredient.

2.6 Stability data.

3. ANIMAL PHARMACOLOGY

3.1 Summary.

3.2 Specific pharmacological actions.

3.3 General pharmacological actions.

3.4 Pharmacokinetics: absorption; distribution; metabolism; excretion.

4. ANIMAL TOXICOLOGY (See Appendix IV & V).

4.1 Summary.

4.2 Acute Toxicity.

4.3 Long Term Toxicity.

4.4 Reproduction Studies.

4.5 Local Toxicity.

4.6 Mutagenicity and Carcinogenicity

5. HUMAN|CLINICAL PHARMACOLOGY (PHASE I).

5.1 Summary.

5.2 Specific Pharmacological effects.

5.3 General Pharmacological effects.

5.4 Pharmacokinetics; absorption; distribution; metabolism; excretion.

6. EXPLORATORY CLINICAL TRIALS (PHASE II).

6.1 Summary.

6.2 Investigatorwise reports.

7. CONFIRMATORY CLINICAL TRIALS (PHASE III).

7.1 Summary.

7.2 Investigatorwise reports.

8. SPECIAL STUDIES

8.1 Summary.

8.2 Bioavailability and Dissolution studies

8.3 Investigatorwise reports.

9. REGULATORY STATUS IN OTHER COUNTRIES.

9.1 Countries where --

(a) Marketed.

(b) Approved.

(c) Under trial, with phase.

(d) Withdrawn, if any, with reasons.

9.2 Restrictions on use, if any, in countries where marketed|approved.

9.3 Free sale certificate from country of origin.

10. MARKETING INFORMATION

10.1 Proposed product monograph.

10.2 Drafts of labels and cartons.

10.3 Sample of pure drug substance, with testing protocol.

Note :—(1) All items may not be applicable to all drugs, for explanation, see text of Schedule Y.

(2) For requirements of data to be submitted with application for clinical trials see text of Schedule Y, Section I and also Appendices II and III.

APPENDIX II

Format for submission of Clinical Trial Reports

- Title of the trial.
- Name of investigator and institution.
- Objectives of the trial.
- Design of study : Open, single-blind or double blind; non-comparative or comparative; parallel group or crossover.

- Number of patients; with criteria for selection and exclusion; whether written, informed consent, was obtained.
- Treatments given—drugs and dosage forms; dosage regimens; method of allocation of patients to the treatments; method of verifying compliance, if any.
- Observations made before, during and at the end of treatment, for efficacy and safety, with methods used.
- Results : exclusions and dropouts, if any, with reasons; description of patients with initial comparability of groups where appropriate; clinical and laboratory observations on efficacy and safety; adverse drug reactions.
- Discussion of results : relevance to objectives, correlation with other reports, data, if any; guidance for further study, if necessary.
- Summary and conclusion.

APPENDIX III

Animal toxicity requirements for clinical trials and marketing of a New Drug

Route of administration	Duration of Human administration	Phase	Long term toxicity requirements
1	2	3	4
	Single dose or several doses in one day	I-III MP	2 sp; 2 wk
Oral or Parenteral or Transdermal	Upto 2 wk	I, II	2 sp; Upto 4 wk
		III MP	2 sp; Upto 3 mo
		I, II	2 sp; 4 wk
	Upto 3 wk	III	2 sp; 3 mo
		MP	2 sp; Upto 6 mo
	Over 3 mo	I, II	2 sp; 3 mo
		III : MP	2 sp; 6 mo
		I : III MP	4 sp; 5 d (3h/d)
Inhalation (general anaesthetics)	Repeated or Chronic use	I : II	1-2 sp; 3h/exp.
		III	1-2 sp; Upto 6 wk (2 exp/d)
		MP	1-2 sp; 24 wk (2 exp/d)

Dermal	Short term or Long term application	I : II	1 sp; single 24th exp; than 2 wk observation
		III : MP	1 sp; number and duration of applications commensurate with duration of use.
		I : II	Irrigation test; graded doses
Ocular or Otic or Nasal	Single or Multiple applications	I : II	1 sp; 3 wk; daily applications as in clinical use.
		MP	1 sp; number and or duration of application commensurate with duration of use.
Vaginal or Rectal	Single or multiple application	I : II III : MP	1 sp; number and duration of applications commensurate with duration of use.

Abbreviations : sp—species; wk—week; d—day; h—hour; mo—month; MP—Marketing Permission, exp—exposure.
I, II, III—Phases of clinical trial (see Appendix III, item No. 5-8).

Note :— (1) Animal toxicity data available from other countries are acceptable and do not need to be repeated/duplicated in India.
(2) Requirements for fixed dose combinations are given in Appendix VI.

APPENDIX—IV

Number of animals for long term Toxicity Studies

Group	2—6 Weeks				7—26 Weeks			
	Rodents (rats)		Non-Rodents (dogs)		Rodents (Rats)		Non-rodents (dogs)	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Control	6—10	6—10	2—3	2—3	15—30	15—30	4—6	4—6
Low dose	6—10	6—10	2—3	2—3	15—30	15—30	4—6	4—6
Intermediate dose	6—10	6—10	2—3	2—3	15—30	15—30	4—6	4—6
High dose	6—10	6—10	2—3	2—3	15—30	15—30	4—6	4—6

APPENDIX V

Authorisation

Patient consent form for participation in a Phase-I Clinical Trial

This clinical trial involves the study of a new agent in volunteers/patients suffering from

The drug which will be administered to volunteers/patients has been found to be safe in animal toxicity tests and other experimental data. The volunteers/patients will be required to undergo, if necessary, all routine examinations including taking of X-ray, ECG, EEG etc. at intervals. The volunteers/patients may be asked to collect stool and urine, and there may be need to draw blood or any other body fluid on several occasions to test the effects of concentrations of the drug. The volunteers/patients are free to withdraw from the trial at any stage.

2385 GI/88-3

I have read/been briefed on the above project summary and I voluntarily agree to participate in the project. I understand that participation in this study may or may not benefit me. Its general purpose, potential benefits, possible hazards, and inconveniences have been explained to my satisfaction, I hereby give my consent for this treatment.

Name of the volunteer/patient

Signature or thumb impression

of the volunteer/patient.

Signature of Chief Investigator

Date :

Patient consent form for participation in Phase II and Phase III Clinical Trial :—

I..... exercising my free power of choice, hereby give my consent to be included as a subject in the clinical trial of a new drug, namely for the treatment of I understand that I may be treated with this drug for the diseases. I am suffering from I have been informed to my satisfaction, by the attending physician the purpose of the clinical trial and the nature of drug treatment and follow up including the laboratory investigation to monitor and safeguard my body functions.

I am also aware of my right to opt out of the trial at any time during the course of the trial without having to give the reasons for doing so

Signature of the attending physician

Date :

Signature of patient

Date :

APPENDIX VI

Fixed dose Combinations (FDC) fall into four groups and their data requirements accordingly.

- (a) The first group of FDC includes those in which one or more of the active ingredients is a new drug. Such FDC are treated in the same way as any other new drug, both for clinical trials and for marketing permission (see rule 122E, item (a)).
- (b) The second group of FDC includes those in which active ingredients already approved/marketed individually are combined for the first time, for a particular claim and where the ingredients are likely to have significant interaction of a pharmacodynamic or pharmacokinetic nature (see rule 122E, item (c)). For permission to carry out clinical trials with such FDC, a summary of available pharmacological, toxicological and clinical data on the individual ingredients should be submitted, along with the rationale for combining them in the proposed ratio. In addition, acute toxicity data (LD₅₀) and pharmacological data should be submitted on the individual ingredients as well as their combination in the proposed ratio. If clinical trials have been carried out with the FDC in other countries, reports of such trials should be submitted. If the FDC is marketed abroad, the regulatory status in other countries should be stated. (See Appendix I, item 9). For marketing permission, the reports of clinical trials carried out with the FDC in India should be submitted. The nature

of trials depending on the claims to be made and the data already available.

- (c) The third group of FDC includes those which are already marketed, but in which it is proposed either to change the ratio of active ingredients or to make a new therapeutic claim.

For such FDC, the appropriate rationale should be submitted to obtain a permission for clinical trials, and the reports of trials should be submitted to obtain a marketing permission. The nature of trials will depend on the claims to be made and the data already available.

- (d) The fourth group of FDC includes those whose individual active ingredients have been widely used in particular indication for years, their concomitant use is often necessary and no claim is proposed to be made other than convenience, and a stable acceptable dosage form and the ingredients are unlikely to have significant interaction of a pharmacodynamic or pharmacokinetic nature.

No additional animal or human data are generally required for these FDC, and marketing permission may be granted if the FDC has an acceptable rationale."

[No. X-11011/1/87-DMS&PFA]

J. VASUDEVAN, Jt. Secy.

Note :—The Drugs and Cosmetics Rules, 1945 as amended upto 1-5-79 is contained in the publication of the Ministry of Health and Family Welfare (Department of Health) containing the Drugs and Cosmetics Act and the Rules (PDGHS-61). Subsequently, the said rules have been amended by the following notification published in Part II, Section 3(i) of the Gazette of India, namely :—

1. GSR 1241 dated 6-10-1979.
2. GSR 1242 dated 6-10-1979.
3. GSR 1243 dated 6-10-1979.
4. GSR 1281 dated 12-10-1979.
5. GSR 430 dated 19-4-1980.
6. GSR 779 dated 26-7-1980.
7. GSR 540 (E) dated 22-9-1980.
8. GSR 680 (E) dated 5-12-1980.
9. GSR 681 (E) dated 5-12-1980.
10. GSR 682 (E) dated 5-12-1980.
11. GSR 27 (E) dated 17-1-1981.
12. GSR 478 (E) dated 6-8-1981.
13. GSR 62 (E) dated 15-2-1982.
14. GSR 462 (E) dated 22-6-1982.

- | | |
|-----------------------------------|--|
| 15. GSR 510 (E) dated 22-7-1982. | 27. GSR 71 (E) dated 30-1-1987. |
| 16. GSR 13 (E) dated 7-1-1983. | 28. GSR 570 (E) dated 12-6-1987. |
| 17. GSR 318 (E) dated 1-5-1984. | 29. GSR 626 (E) dated 2-7-1987. |
| 18. GSR 331 (E) dated 8-5-1984. | 30. GSR 792 (E) dated 17-9-1987. |
| 19. GSR 460 (E) dated 2-6-1984. | 31. GSR 871 (E) dated 24-3-1988. |
| 20. GSR 487 (E) dated 2-7-1984. | 32. GSR 675 (E) dated 2-6-88. |
| 21. GSR 89 (E) dated 16-2-1985. | 33. GSR 677 (E) dated 2-6-88. |
| 22. GSR 788 (E) dated 10-10-1985. | 34. GSR 676(E) dated 2-6-88. |
| 23. GSR 17 (E) dated 7-1-1986. | 35. GSR 681 (E) dated 6-6-88. |
| 24. GSR 1049(E) dated 29-8-1986. | 36. GSR 735 (E) dated 24-6-88. |
| 25. GSR 1060 (E) dated 5-9-1986. | 37. GSR 813 (E) dated 27-7-88. |
| 26. GSR 1115 (E) dated 30-9-1986. | 38. GSR 854 (E) dated 12-8-88 (Corrigendum). |

